

10 OCT. 1963

P.- 24.952

3.71-225
Cephalosporin 32



289692

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 5 de Julio de 1963, con el número 289.692

en

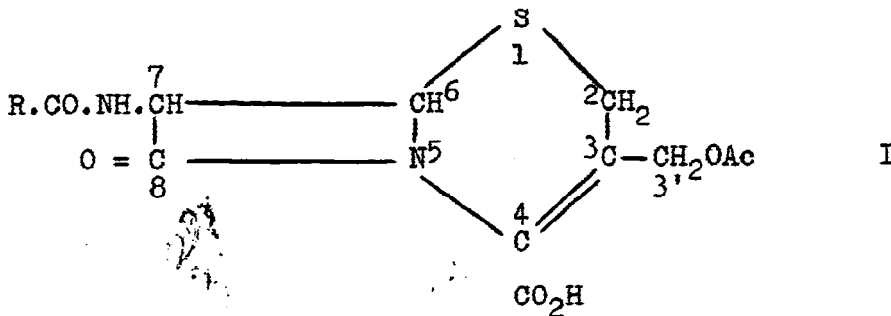
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED, entidad británica, establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra, por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIBIOTICOS"

La presente invención se refiere a perfeccionamientos de, o en relación con, derivados de cefalosporina C.

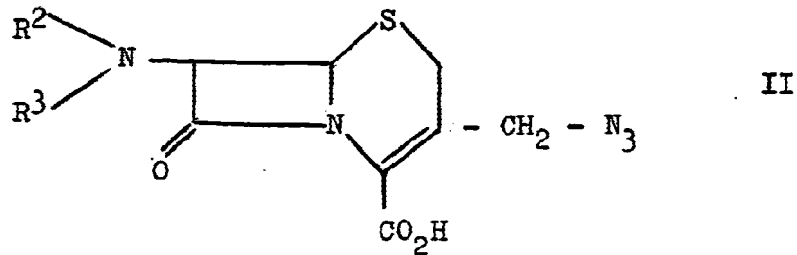
La constitución de la cefalosporina C se ha interpretado en función de la siguiente estructura:





en la que $R = - (CH_2)_3 \cdot CH(NH_2)COOH$, y, en consecuencia, la estructura de los nuevos derivados descritos a continuación se presenta en forma análoga.

5 En la Patente Belga Nº 617687 se describen nuevos derivados de cefalosporina C que tienen la fórmula general:



(en la que R^2 y R^3 son cada uno átomos de hidrógeno, o R^2 es un átomo de hidrógeno y R^3 es un grupo acilo o un grupo alcoholo triaril-sustituído, o R^2 y R^3 juntos forman un grupo acilo divalente derivado de un ácido dicarboxílico) junto con sus sales, poseyendo los derivados las ventajas que allí constan.

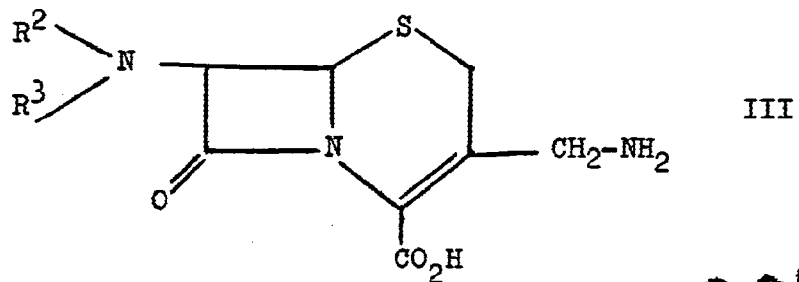
15

Los solicitantes han encontrado ahora que los compuestos de fórmula general II pueden reducirse, de forma que el grupo azida se convierte en un grupo amino, teniendo actividad antibacterial muchas de las nuevas aminas resultantes.

20

De acuerdo con la presente invención, por tanto, los solicitantes presentan como nuevos compuestos los compuestos de fórmula general:

25



289692



(en la que R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente definidos), y sus sales.

Como se apreciará, los compuestos de fórmula general III se presentan normalmente como iones híbridos. (Zwitterion).

En general, los compuestos de acuerdo con la presente invención tendrán actividad antibacterial cuando está presente al menos un grupo acilo en el grupo amino en posición 7. Los compuestos de acuerdo con la presente invención que posean actividad antibacterial tienen, en general, la importante ventaja de una estabilidad mejorada respecto a la degradación in vivo (como se pone en evidencia, por ejemplo, por pruebas en animales) en comparación con los correspondientes compuestos acetoxi. Esto es muy importante, puesto que estos últimos poseen actividad contra organismos resistentes a la penicilina. Los compuestos de acuerdo con la presente invención que posean actividad antibacterial son particularmente activos contra los organismos positivos al método de Gram, y poseen características de solubilidad superiores a las de la sal de 7-fenilacetamido-cefalosporina-tiourenio descrita en la Patente Belga antes mencionada.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención en los que la posición 7 está ocupada por un grupo amino sin sustituir son útiles como intermedios, más que como antibióticos por sí mismos.

Aparte de cualesquiera propiedades antibióticas que puedan poseer, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles, como grupo, como intermedios para la preparación de otros derivados de cefalosporina.



Si bien R^3 puede representar un grupo acilo, en términos generales se pueden usar otros derivados acílicos específicos, representativos de alcanóilo, alquenoílo, alcanóilo sustituido como por ejemplo aralcanóilo, ariloxialcanóilo, S-ariltioalcanóilo, S-aralcohiltioalcanóilo y alcanóilo heterocíclico, de derivados de cefalosporina, tal como aquí se definen. Estos derivados acílicos pueden definirse como los que tienen las fórmulas generales:

- 5
- 10 (I) $R'(CH_2)_nCO-$ donde R' es un arilo, cicloalcoholo, arilo sustituido, cicloalcoholo sustituido o heterocíclico, y n es un número entero de 1 a 4. Los ejemplos de este grupo incluyen fenilacetilo, nitrofenil-acetilo y fenilpropionilo.
- 15 (II) $C_nH_{2n+1}CO-$ donde n es un número entero de 2 a 7. El grupo alcoholo puede ser lineal o ramificado y, si así se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre. Los ejemplos de tales grupos incluyen hexanoílo, heptanoílo, octanoílo y butiltioacetilo.
- 20 (III) $C_nH_{2n-1}CO-$ donde n es un número entero de 2 a 7. El grupo alquenoílo puede ser lineal o ramificado y, si así se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre. Los ejemplos de tales grupos incluyen acrililo, crotonilo y aliltioacetilo.
- 25 (IV) $R'O CR''R'''.CO-$ donde R' tiene el significado definido en (I) y R'' y R''' son iguales o distintos, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo. Un ejemplo de tal grupo es el fenoxiacetilo.
- 30 (V) $R'SCR''R'''.CO-$ donde R' , R'' y R''' son tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de tales grupos



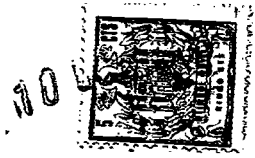
tio incluyen S-feniltioacetilo, S-clorofeniltioacetilo y S-bromofeniltioacetilo.

(VI) $R'(CH_2)_mS(CH_2)_nCR''R'''CO-$ donde R', R'' y R''' son tal como se han definido anteriormente, m es un número entero de 1 a 4 y n es 0 o un número entero de 1 a 4. Los ejemplos de tal grupo incluyen S-benciltioacetilo, benciltiopropionilo y β -fenetiltioacetilo.

(VII) $R'CO-$ donde R' tiene el significado anteriormente definido. Los ejemplos de tales grupos incluyen benzoílo, benzoílo sustituido y ciclopentanoílo. Cuando el grupo benzoílo está sustituido, los sustituyentes pueden ser alcohol o alcoxi, y los sustituyentes pueden estar en las posiciones 2 ó 2 y 6. Un grupo benzoílo adecuado 2,6-sustituido es, por tanto, el 2,6-dimetoxi-benzoílo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se preparan convenientemente por reducción de la azida correspondiente definida en la fórmula general II. De acuerdo con un aspecto característico de la presente invención, por tanto, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general III, que comprende la reducción de un compuesto de fórmula general II.

La reducción se efectúa ventajosamente por hidrogenación catalítica de la azida, empleando un catalizador de metal precioso. Así, si bien el paladio puede emplearse como catalizador, el platino ha dado resultados superiores. La reducción se efectúa ventajosamente en presencia de un ácido fuerte, preferiblemente ácido perclórico, ya que ésto permite que la reducción transcurra suavemente con relativamente buen rendimiento. Asimismo, los soli

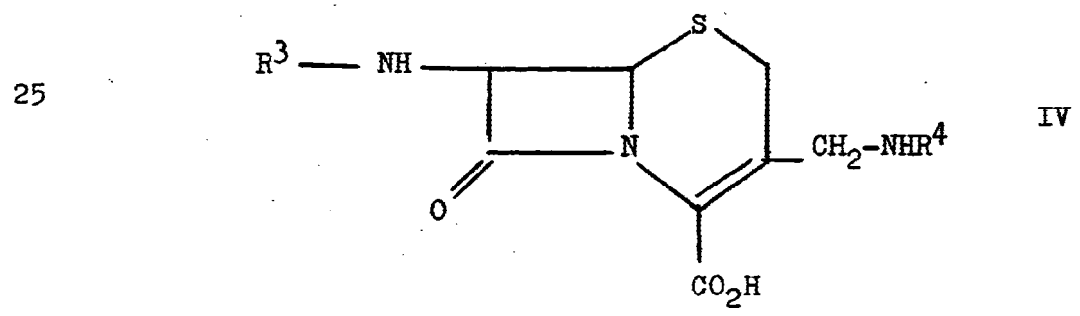


5 citantes prefieren llevar a cabo la reducción de la azida cuando está disuelta en un disolvente orgánico inerte, siendo en general adecuados para este propósito los alcoholes. Si bien la hidrogenación puede efectuarse en condiciones normales de presión atmosférica, los solicitantes prefieren efectuarla bajo ligera presión, por ejemplo de 3 a 10 atmósferas.

10 Debe notarse que no es necesario el empleo de la azida en estado puro, puesto que cualquier impureza que quede tras la preparación de la azida (por ejemplo, como se ha descrito en la Patente Belga antes mencionada) puede eliminarse al purificar la amina. La amina puede purificarse en primer lugar por cromatografía de cambio de ión, y a continuación por cristalización de una solución concentrada o, preferiblemente, secando por congelación
15 una solución más diluída.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden convertirse en otros derivados de cefalosporina por reacción subsiguiente del grupo amino 3'.

20 El grupo amino 3' puede, por ejemplo, acilarse para formar derivados de cefalosporina de fórmula general:



30 (donde R³ tiene el significado definido anteriormente pe-

287592



ro no es un átomo de hidrógeno, y R^4 es un grupo acilo que puede, o no, ser el mismo que R^3) y sus sales.

5 Al preparar compuestos de fórmula general IV se prefiere emplear un compuesto de fórmula general III en el que R^2 es un átomo de hidrógeno y R^3 es un grupo acilo, salvo que se desee que R^3 y R^4 sean los mismos grupos acilo, en cuyo caso se puede emplear el compuesto 7-amino de fórmula general III.

10 El grupo R^4 puede ser el resto de un ácido mono- o policarboxílico, esto es, R^4 puede contener uno o más grupos carboxílicos, cuando se deriva de un ácido policarboxílico.

15 La formación de compuestos de fórmula general IV puede, por ejemplo, efectuarse por uno de los siguientes métodos:

a) reacción del compuesto de fórmula general III con un cloruro de ácido, o un anhídrido de ácido, por ejemplo, en solución acuosa u orgánica.

20 b) reacción del compuesto de fórmula general III con un anhídrido mixto de un ácido correspondiente al grupo acilo deseado, y otro ácido, formándose el anhídrido mixto por reacción del ácido correspondiente al grupo acilo deseado con un haloformiato de alcohol, in situ si así se desea; realizándose preferiblemente la reacción con el an-
25 hidrido mixto en solución en un disolvente anhidro e inerte, en presencia de un agente fijador de ácido, por ejemplo, una amina terciaria. El disolvente inerte también es preferiblemente miscible con el agua.

30 c) reacción del compuesto de fórmula general III, por ejemplo como sal sódica, con un ácido libre correspondien



te al grupo acilo deseado y una carbodiimida de fórmula general:

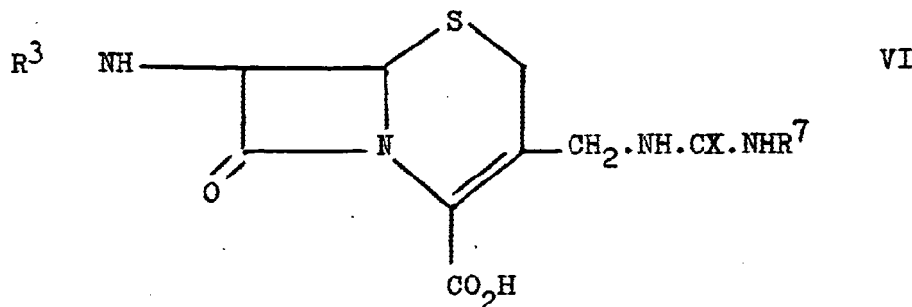


5 donde R^5 y R^6 son iguales o distintos, y cada uno representa un grupo alcohol, cicloalcohol, arilo o aralcohol, preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano acuoso. La carbodiimida preferida es N,N'-díciclohexilcarbodiimida, debido al hecho de que forma di
10 ciclohexilurea que puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción.

Los ácidos, o sus derivados funcionales, que pueden emplearse para formar derivados de fórmula general IV incluyen, además de los diversos ácidos correspondientes a R^3 , ácidos carboxílicos heterocíclicos, por ejemplo
15 ácido nicotínico; ácidos alcohol- o aril-carbónicos, por ejemplo ácido etilcarbónico; ácidos fosforosos sustituidos, por ejemplo ácido dibencilfosforoso; ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido p-toluénsulfónico; ácidos carbónicos y
20 ácidos dicarboxílicos.

El grupo amino 3' puede hacerse reaccionar también con un isocianato o isotiocianato sustituido para obtener, respectivamente, derivados de urea o tiourea que corresponden a la fórmula general:

25



30



en la que R^3 tiene el significado anteriormente definido, X es un átomo de oxígeno o azufre, y R^7 es un grupo alifático, arílico o aralifático.

5 Los compuestos de fórmula general VI pueden obtenerse también por reacción con un haluro de carbamilo N-sustituído correspondiente.

Con objeto de que la presente invención pueda entenderse bien, se dan los siguientes ejemplos, solamente a título ilustrativo. En los ejemplos se siguió el siguiente método de ensayo y experimental.

10

Cromatografía sobre papel:

Papeles tamponados con fosfato

Se ajustó fosfato ácido disódico anhidro (7,05 g) en agua (2,5 litros; 0,02 M) a un pH de 6 con ácido fosfórico; se sumergieron en la solución anterior papeles Whatman Nº 1 (30 x 50 cm) y se secaron a 37°C durante la noche.

15

Papeles tamponados con acetato sódico

Se ajustó acetato sódico hidratado (13,6 g) en agua (1 litro; 0,1 M) a un pH de 5 con ácido acético; se sumergieron en la solución anterior papeles Whatman Nº 1 (30 x 30 cm) y se secaron.

20

Se hicieron cromatogramas sobre papel, con papel tamponado con fosfato en (A) butanol-1-etanol-agua (B.E.A.) (4:1:5, en volumen) y (B) propanol-1-agua (7:3 en volumen) y también con papeles tamponados con acetato sódico, en un sistema disolvente acetato de etiloacetato sódico (acetato de etilo saturado con tampón de acetato sódico de pH de 5,0).

25



Electroforesis

La electroforesis se llevó a cabo en papel Whatman 3MM a 17 V/cm (durante 2,5-4 horas, salvo que se haga constar lo contrario) en solución acuosa de acetato de colidina (0,05 M respecto al acetato) de pH 7,0 y solución de piridina (0,05 M respecto al acetato) de pH 4,0.

Los resultados de la electroforesis se expresan como distancia recorrida por el derivado, en función de la recorrida por el ácido 7-fenilacetil cefalosporánico (7-PACA) bajo las mismas condiciones. Un valor positivo (+) implica migración hacia el ánodo, esto es, la molécula está cargada negativamente, mientras que un valor negativo (-) indica migración hacia el cátodo, esto es, moléculas cargadas positivamente.

Los miembros de la familia del ácido fenilacetil cefalosporánico se vieron como puntos oscuros cuando el papel se situó delante de una fuente de luz ultravioleta (λ 230-300 m μ). Asimismo se detectaron mediante bi-autogramas sobre placas de agar inoculadas con S. aureus C864 (cepa Oxford H) o con S. aureus 604.

Ejemplo 1

a) ácido 3'-azido-7-fenilacetamidocefalosporánico

Se incubaron 7-fenilacetamidocefalosporanato sódico (2,00 g) y azida de sodio (0,7 g) en agua (25 ml) durante 16 horas a 50°C. A continuación, la solución reaccionante se acidificó y se extrajo con acetato de etilo que por evaporación produjo un sólido marrón (1,76 g). Este sólido se purificó por extracción en contracorriente empleando el sistema disolvente acetato de etilo 0,2 M, tam

207692



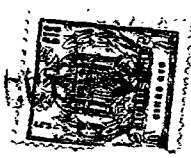
pón acetato sódico-ácido acético (pH 4,4). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y evaporaron para producir un sólido (1,31 g). Un tratamiento con 2-etil-hexanoato sódico en acetona produjo la sal sódica, $\lambda_{\text{max.}}$ 262 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 217 (agua). El espectro infrarrojo mostró un pico acusado en 2100 cm⁻¹, consistente con la presencia de un grupo azido.

	<u>Cromatografía</u>	B.E.A.	R ₇ PACA	1,1
		EtOAc	R ₇ PACA	2,0
10	<u>Electroforesis</u>	pH 4	M ₇ PACA	+ 1,0
		pH 7	M ₇ PACA	+ 1,0

b) ácido 3'-amino-7-fenilacetamidocefalosporánico

Se hidrogenó una solución de ácido 3'-azido-7-fenilacetamidocefalosporánico (200 mg) y ácido perclórico (60%, 2 gotas) en etanol (20 ml), a una presión de 5 atmosferas, con catalizador de Adam (150 mg) durante 6 horas. Se añadió agua (25 ml) y la solución se concentró bajo presión reducida hasta un tercio de su volumen original. Se separó el catalizador, y la solución resultante se pasó a través de una columna de resina de cambio de ión Dowex-1 (en forma de acetato). La columna se eluyó con agua, y el eluyente (100 ml) se concentró hasta un volumen pequeño. Esta solución concentrada se secó por congelación para producir ácido 3'-amino-7-fenilacetamidocefalosporánico, en forma de polvos casi incoloros, $\lambda_{\text{max.}}$, 258 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 205.

289692



<u>Cromatografía</u>	B.E.A.	R ₇ PACA	0,7
	EtOAc	R ₇ PACA	0,0
<u>Electroforesis</u>	pH 4	M ₇ PACA	0,0
	pH 7	M ₇ PACA	0,0

5 Siguiendo el método del Ejemplo 1, se preparó un cierto número de los ácidos 7-acilamidocefalosporánicos sustituidos en 3'. Los resultados se muestran en la Tabla I.

10 Tabla I

Ejemplo Nº	Sustituyentes en 7	Cromatografía R ₇ PACA B.E.A.
2	Pentanamido	0,67
3	S-Benciltioacetamido	0,88
4	2-tienilacetamido	0,55
5	p-metoxifenilacetamido	0,68
6	metiltioacetamido	0,25
7	etiltioacetamido	0,50
8	Isopropiltioacetamido	0,65

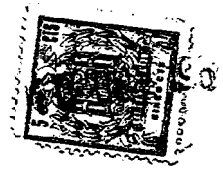
15 Ejemplo 9

Acido 3',7-bisfenilacetamido-cefalosporánico

25 (a) Se añadió lentamente una solución de cloruro de fenilacetilo (0,4 ml) en acetona (5 ml) a 0°C, a una solución agitada de la amina(400 mg) del Ejemplo 1 (b) en solución acuosa de acetona (1:1 en volumen; 20 ml) CO₃HNa N (5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante otros 30 min. Durante la reac-

30

289692



ción se añadieron otras pequeñas cantidades de solución
 de CO₃HNa de forma que el pH de la solución no se reduje-
 se a menos de pH 7. La acetona se evaporó, y la solución
 se ajustó a pH 3,2 con ácido clorhídrico. Esta solución
 5 se extrajo con benceno (4 x 20 ml); el pH de la solución
 se reajustó a pH 3,2 antes de cada extracción, el pH se
 redujo a 2,5 y a continuación se extrajo con acetato de
 etilo (4 x 20 ml). La solución seca de acetato de etilo
 se evaporó, y la espuma parda residual (358 mg) se disol-
 10 vió en acetona (3 ml). Tras una evaporación durante 20 ho-
 ras a temperatura ambiente se obtuvo el derivado fenilace-
 tilado de la amina, en forma de prismas incoloros (147
 mg), descomposición a más de 192°C, λ max. = 258 y 262
 m/ μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 216 y 216 respectivamente.

15	<u>Cromatografía</u>	B.E.A.	R ₇ PACA	1,2
		AtOAc	R ₇ PACA	1,5
	Electroforesis	pH 4	M ₇ PACA	+ 0,90
		pH 7	M ₇ PACA	+ 0,90

20 (b) Se trató una solución de la amina (400 mg) del
 Ejemplo 1 (b) en tetrahydrofurano (10 ml) y solución de hi-
 dróxido sódico N/10 (10,5 ml), con una solución de ácido
 fenilacético (180 mg) y dicitclohexilcarbodiimida (273 mg)
 en tetrahydrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a tempe-
 25 ratura ambiente durante 3 horas. Se añadió a continuación
 agua (200 ml) y la solución acuosa se acidificó y se ex-
 trajo con acetato de etilo. La solución seca de acetato
 de etilo se evaporó para producir un sólido aceitoso
 (464 mg) que se blanqueó con acetona (5 ml) quedando un
 30 sólido incoloro que no era biológicamente activo. No se

283692



obtuvo cristal alguno por evaporación lenta de la solución de acetona a temperatura ambiente. La cromatografía sobre papel mostró que la solución de acetona contenía predominantemente la amina fenilacetilada.

5 (c) Se añadió cloroformiato de etilo (0,10 ml) a 0-5°C, a una solución de ácido fenilacético (150 mg) y trietilamina (0,15 ml) en acetona (10 ml) y la mezcla se agitó en frío durante 30 min. Al cabo de este tiempo se añadió una solución de la amina (400 mg) del Ejemplo 1(b)

10 y trietilamina (0,15 ml) en agua (10 ml) y dioxano (20 ml) y se continuó la agitación durante otros 15 min. a 0-5°C y a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y se acidificó y extrajo la solución con acetato de etilo. La solución seca de acetato de etilo se evaporó para producir un aceite marrón

15 (220 mg) que no cristalizó cuando su solución en acetona (5 ml) se evaporó lentamente a temperatura ambiente. La cromatografía sobre papel mostró que la solución de acetona contenía predominantemente la amina fenilacetilada.

20

Ejemplo 10

Acido 3'-acetamido-7-fenilacetamidocefalosporánico

Se trató gota a gota con anhídrido acético (3 ml) a 0-5°C, durante un período de 15 min. una solución de la amina (500 mg) del Ejemplo 1(b) en agua (20 ml),

25 acetona (20 ml) y solución de $\text{CO}_3\text{HNa N}$ (10 ml). A medida que era necesario se añadió más solución de $\text{CO}_3\text{HNa N}$, para que el pH de la mezcla reaccionante se mantuviera por encima de 7. La mezcla se evaporó para eliminar la acetona, y se acidificó y extrajo con acetato de etilo (3 x 20

30

227692



10

ml). El extracto seco se evaporó para producir una espuma marrón que se disolvió en acetona (3 ml). Por evaporación lenta de esta solución durante la noche se obtuvo un sólido incoloro (206 mg), λ max. 258 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 244$.

5

Cromatografía R₇PACA B.E.A. = 0,86
EtOAc = 0,12

Electroforesis M₇PACA pH 4 y pH 7 = \pm 0,90

10

El espectro infrarrojo (Nujol) tiene picos destacados en 3280 (-NH-), 1792 ($>$ C=O, β -lactama), 2600 y 1708 (-COOH), 1666 y 1543 cm⁻¹ (-CONH-).

Ejemplo 11

Acido 3'-(picolinamido)-7-fenilacetamidocefalosporánico

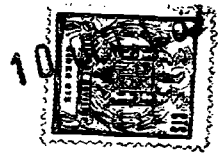
15

Se añadió cloroformiato de etilo (0,11 ml) a 0-5°C a una solución de ácido picolínico (154 mg) y trietilamina (0,18 ml) en acetona (8 ml), y la mezcla se agitó en frío durante 30 min. La solución filtrada se añadió lentamente a una solución refrigerada (0-5°C) y agitada de la amina (364 mg) del Ejemplo 1(b) y bicarbonato sódico (192 mg) en agua (8 ml). La mezcla se agitó en frío durante 15 min., y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la acetona, y se acidificó y extrajo la solución acuosa con acetato de etilo. La evaporación de la solución seca de acetato de etilo produjo una goma naranja que se cristalizó a partir de metanol (3 ml) produciendo un sólido casi incoloro (140 mg), λ max. 265 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 357$.

20

25

9 30 92



<u>Cromatografía</u>	R7PACA	B.E.A.	=	1,1
		EtOAc	=	1,1
<u>Electroforesis</u>	M7PACA	pH	=	1,0
		pH	=	0,55

5

Ejemplo 12Acido 3'-(2,6-dimetoxibenzamido)-7-fenilacetamidocefalosporánico

Se añadió lentamente una solución de cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo (457 mg) en cloroformo (5 ml), a 0-5 °C, a una suspensión agitada de la amina (496 mg) del Ejemplo 1(b) en cloroformo (5 ml) que contenía trietilamina (0,4 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. a 0-5°C y durante otros 30 min. a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico N hasta que la fase acuosa dio un pH igual a 2, y a continuación se separó la capa de cloroformo. Esta solución se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó y se evaporó, dejando una goma marrón. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y éter (10 ml) produciendo un sólido marrón (131 mg), λ max. 260 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 202$.

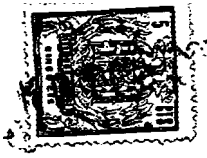
<u>Cromatografía</u>	R7PACA	B.E.A.	=	1,2
		EtOAc	=	0,7

25

Ejemplo 13Acido 3'-formilamino-7-fenilacetamidocefalosporánico

Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas una solución de la amina (400 mg) del Ejemplo 1(b) en ácido fórmico del 98% (10 ml) y anhídrido acético (5 ml), aña

289692



diéndose agua (50 ml) a continuación. La solución se evaporó con vacío, y el sólido marrón residual se extrajo en forma continua con acetona durante 3 horas. La evaporación de la solución de acetona produjo un sólido pardo

5 (140 mg), λ_{max} 255 (infl.) m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 160$

Cromatografía R₇PACA B.E.A. = 2,6
EtOAc = 1,1

Electroforesis M₇PACA pH 4 = + 1,1
pH 7 = + 1,0

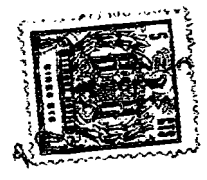
10

Siguiendo el método de los Ejemplos 9a, 10, 11 ó 12, se prepararon, a partir de diversos ácidos, derivados acilados del ácido 3'-amino-7-fenilacetamidocefalosporánico. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla II.

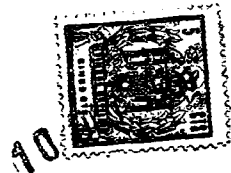
2 2 35 92

Tabla II

Ej. N°	Preparado por método descrito en Ejemplo n°.	Acido	Cromatografía		Electroforesis	
			R7PACA EtOAc	B.E.A.	M7PACA pH 4	pH 7
14	11	Acido nicotínico	1,1	1,1	+	+ 1,1
15	11	Acido isonicotínico	0,17	1,1	-	-
16	9a	Acido S-metilfticoacético	0,50	1,0	-	-
17	11	Acido quinaldínico	1,7	1,1	-	-
18	11	Acido quinolin-8-carboxílico	1,4	1,1	-	-
19	12	Acido p-toluensulfónico	1,4	1,2	-	-
20	12	Acido metilsulfónico	1,6	1,1	-	-
21	9a	Acido benzenosulfónico	1,9	1,2	-	-
22	9a	Acido piridin-3-sulfónico	0,5	1,1	+	+ 1,0
23	9a	Acido 3,5-dinitrobenzoico	1,3	1,1	-	-
24	9a	Acido 4-nitrobenzoico	1,2	1,2	-	-
25	9a	Acido benciloxifórmico	2,3	1,2	+	+ 1,1
26	9a	Acido etiloxifórmico	1,1	1,1	+	+ 1,0
27	9a	Acido benzoico	1,4	1,4	-	-
28	9a	Acido fenoxiacético	1,3	1,2	-	-
29	10	Acido propiónico	0,1	1,1	-	-



297392



Ejemplo 30

Siguiendo también el método del Ejemplo 9a, se preparó ácido 3',7-bis(2"-tienilacetamido(cefalosporánico. El compuesto tiene las siguientes propiedades:

5	<u>Cromatografía</u>	R ₇ PACA	B.E.A.	= 1,2
			EtOAc	= 0,9

Ejemplo 31

Reacción de anhídrido ftálico con ácido 3'-amino-7-fenilacetamidocefalosporánico

10

Se trató a 0°C con trietilamina (0,02 ml) una solución de la amina (50 mg, 0,13 milimoles) en dimetilformamida (5 ml), y se agitó durante 1 hora. Se añadió anhidrido ftálico (60 mg, 0,39 milimoles) en dimetilformamida (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante otras 24 horas a 37°C. La presencia de una nueva sustancia biológicamente activa se mostró por cromatografía sobre papel y electroforesis, cuyos resultados se exponen a continuación en la Tabla III, junto con los resultados obtenidos para los compuestos 4-cloro y tetrayodo correspondientes.

15

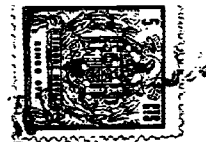
20

289692

TABLA III

Ej. Nº	Compuesto	Cromatografía		Electroforesis	
		R7PACA EtOAc	B.E.A.	M7PACA pH 4	pH 7
31	Anhidrido ftálico	2,48	1,09	0,81	Aprox. 0,9
32	Anhidrido 4-cloroftálico	3,19	1,13	0,65	Aprox. 0,9
33	Anhidrido tetrayodoftálico	3,46			

200692





Ejemplo 34

Reacción de o-metoxifenilisocianato con ácido 3'-amino-7-fenilacetamidocefalosporánico

5 La mina (400 mg; 1,1 milimoles) se agitó con di
metilformamida (10 ml) y trietilamina (0,2 ml; 2 milimo-
les) a 0°C durante 30 min. Se añadió o-metoxifenilisociana
to (0,16 ml; aprox. 1,1 milimoles) a la amina, que se ha-
bía disuelto parcialmente en el disolvente, y la mezcla
10 se agitó durante 15 minutos a 0°C, siendo total la disolu-
ción de la amina al cabo de este tiempo. La solución se
agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente, y a
continuación se diluyó con éter (200 ml). Después de 20 ho-
ras a 0°C se separó el sólido resultante, y se lavó bien
15 con éter, para producir unos polvos amarillentos (286 mg),
 $\lambda_{\text{max.}} 240, 260$ (lomo) m/μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 216, 163.

La siguiente tabla muestra las propiedades de los productos de la reacción de la amina con diferentes isocianatos e isotiocianatos:

Tabla IV

Ejem- plo.	Compuesto	Cromatografía R7PACA		Electroforesis M7PACA	
		EtOAc	B.E.A.	pH 4	pH 7
34	<u>o</u> -metoxifenilisocianato	1,93	1,17	0,63	Aprox. 0,9
35	fenil isocianato	1,47	1,21	0,60	" "
36	<u>p</u> -metoxifenilisocianato	1,13	1,17	0,64	" "
37	fenilisotiocianato	1,30	1,22	0,65	" "
38	alil isotiocianato	0,79	1,15	0,79	" "
39	metil isotiocianato	0,24	1,00	0,86	" "
40	<u>n</u> -propil isotiocianato	0,78	1,07	-	-
41	isopropil isotiocianato	0,72	1,07	-	-
42	<u>n</u> -butil isotiocianato	1,00	1,11	-	-
43	ciclohexil isotiocianato	1,69	1,18	-	-

289632





Ejemplo 44

Preparación de ácido 3'-(2",4"-dinitrofenilamino)-7-fenila-
cetamidocefalosporánico

5 Se trató una solución acuosa (11 ml) de la ami-
na (1 mg) del Ejemplo 1(b) con 2,4-dinitrofluorobenceno
(aprox. 1 mg) en etanol (10 ml) y con solución de CO_3HNa
10 N (0,1 ml). Después de 3 horas en la oscuridad, se evapo-
ró el etanol y se extrajo la solución acuosa con éter. La
solución residual se acidificó y se extrajo con acetato de
etilo. La cromatografía sobre papel de la solución de ace-
tato de etilo con un sistema acetato de etilo/acetato sódico
mostró la presencia de una mancha amarilla ($R_{\text{FACA}} =$
2,5) que era activa cuando se obtuvo su bioautograma fren-
15 te a S. aureus.

Los resultados biológicos obtenidos se muestran
en la siguiente tabla:

289632



Ejemplo Nº	Ensayo de dilución en tubos (X/ml)										Levadura	Protección en ratones (ED ₅₀ /mg/Kg/dosis)	
	Positivos al método de Gram					Negativo al método de Gram							
	Staph. aureus 604	Staph. aureus 663	Staph. aureus 3452	E. coli 573	S. typhimurium 804	Fr. vulgaris 431	Ps. pyocyanea 150	C. albicans C316	S. aureus 663 (subcutáneo)	E. coli 573 (subcutáneo)			
1(b)	1,25	0,16	0,31	X	X	X	X	X	X	X	X	4	>25
2	>2,5	0,6	12,5	X	X	X	X	X	X	X	X	50	50
3	>2,5	0,16	6,2	X	X	X	X	X	X	X	X	15	>50
4	2,5	0,08	>25	X	X	X	X	X	X	X	X	50	>50
5	>2,5	0,3	62,5	X	X	250	X	250	X	X	X	50	>50
6	0,08	0,04	16	X	X	X	X	X	X	X	X	>50	>50
7	2,5	0,32	62,5	X	X	X	X	X	X	X	X	>50	>50
8	1,25	0,32	31	X	X	X	X	X	X	X	X	>50	>50
9	1,6	0,4		X	X	X	X	X	X	X	X	15	>25
10	2,5	0,62		62	62	125	62	62	62	62	62	>25	>25
11	1,25	0,3	31	X	250	250	X	250	X	X	X	25	>50
12	>2,5	1,25	125	X	X	X	X	X	X	X	X	>50	>50
13	1,25	0,63	62,5	X	X	X	X	X	X	X	X	10	>50
14	2,5	0,63	250	X	X	250	X	250	X	X	X	>50	50
15	2,5	0,32	250	X	250	X	X	250	X	X	X	>50	50
16	2,5	0,32	250	X	X	250	X	250	X	X	X	>50	50

indica más de 250

99692



La presente solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en Gran Bretaña, el 11 de Julio de 1962, bajo el
 número 26.675/62, se acoge a los beneficios del artículo
 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

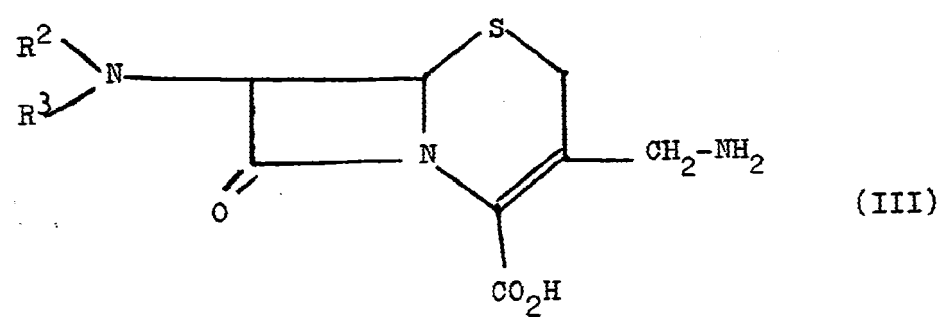
10

Los puntos de invención propia y nueva que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
 de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
 guientes:

15

1.- Un procedimiento para preparar compuestos
 de la fórmula general:

20



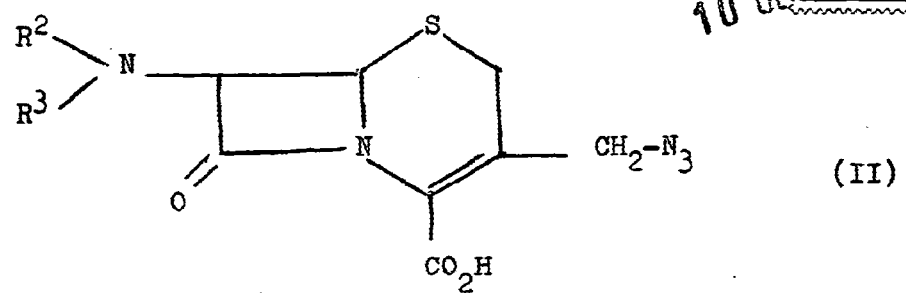
25

(en que cada uno de los R² y R³ son átomos de hidrógeno,
 o R² es un átomo de hidrógeno y R³ es un grupo acilo o
 un grupo alchilo triaril sustituido, o R² y R³ conjunta-
 mente forman un grupo acilo divalente derivado de un áci-
 do dicarboxílico) y sales de los mismos, caracterizado por
 reducir un compuesto de la fórmula general

- 27 - 289692

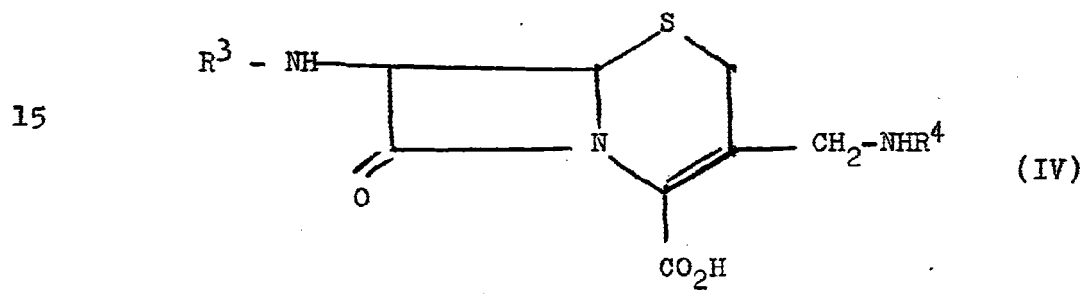


10 00



10

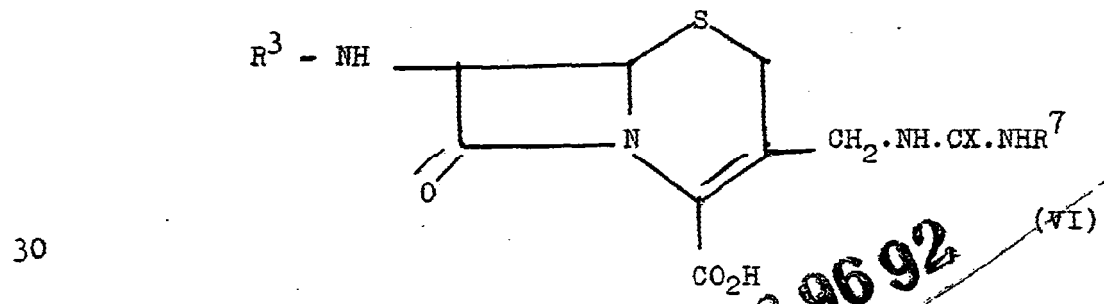
(en donde R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente) preferiblemente por hidrogenación catalítica usando como catalizador un metal precioso, por ejemplo platino o paladio, y preferiblemente también a una presión de 3 a 10 atmósferas, después de lo cual, si se desea, se acila el compuesto (III) para formar un compuesto de la fórmula general



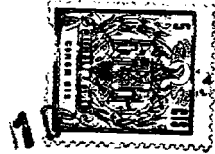
20

(en donde R³ tiene el significado definido anteriormente pero no es un átomo de hidrógeno y R⁴ es un grupo acilo que puede o no ser el mismo que R³) o, alternativamente, se hace reaccionar con un isocianato sustituido, isotiocianato o haluro de carbamilo N-sustituido para formar

25 un compuesto de la fórmula general



289692



(en que R^3 tiene el significado definido anteriormente, X es un átomo de oxígeno o azufre y R^7 es un grupo alifático, arilo o arilalifático).

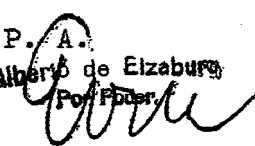
5 2.- Un procedimiento para preparar compuestos antibióticos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 OCT. 1963

P. A.
Alberto de Elzaburo
Profesor



289692

G.D.S.

M.Ch.